Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *Alfred Gigon*)

Veränderungen des Blutchemismus beim Kaninchen als Ausdruck der Leberschädigung durch O-Amidoazotoluol

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

Vorgelegt von

GEORGES KLURFELD

aus Basel

Basel 1942

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546710_0044

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *Alfred Gigon*)

Veränderungen des Blutchemismus beim Kaninchen als Ausdruck der Leberschädigung durch O-Amidoazotoluol

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

Vorgelegt von

GEORGES KLURFELD

aus Basel

Basel 1942

Druck von Benno Schwabe & Co . Basel

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Gigon

Tag der Promotion: 8. Mai 1941

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

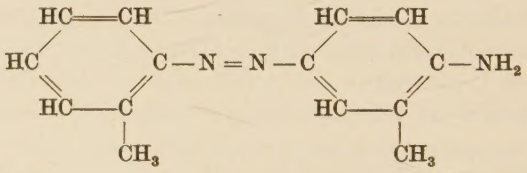
Sonderabdruck aus
«Helvetica Medica Acta» Band 9 (1942)

Dem Andenken meines verehrten Vaters gewidmet

Daß die Entstehung maligner Leberblastome wirklich eine Spezifität des O-Amidoazotoluol ist, kann durch die Tatsache erhärtet werden, daß sowohl *Sasaki* und *Yoshida* als auch *Nagao* Versuche mit anderen Substanzen durchgeführt haben, welche negativ ausgefallen sind. Die ersteren Autoren haben vergleichsweise p-Aminoazotoluol und p-Aminoazobenzol, der letztere ein Azo-oxy-Derivat des O-Amidoazotoluols angewandt.

Da die Leberfunktion für den Blutchemismus wie auch für die Blutzellen eine große Bedeutung hat, das Hepatoblastom aber das normal funktionierende Lebergewebe zerstört, muß sich der destruktive Vorgang in diesem Organ durch die chemische wie auch durch die mikroskopische Analyse des Blutes nachweisen lassen. Zweck und Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, welche Veränderungen chemischer und mikroskopischer Natur im Blute auftreten, wenn man Tiere mit O-Amidoazotoluol behandelt.

In der Festlegung der Versuchsanordnung hat sich die Schwierigkeit der Wahl des Versuchstieres ergeben, denn einerseits sind größere Blutmengen für die chemischen Untersuchungen nötig (ca. 12 ccm Serum); anderseits sollen doch, wenn möglich, die gleichen Bedingungen eingehalten werden, wie sie von den japanischen Autoren angegeben worden sind, um Vergleiche ziehen zu können. Jene haben mit weißen Mäusen und Ratten gearbeitet, wobei *Satomi* in seiner Arbeit darauf hingewiesen hat, daß die Maus zum Experiment der Leberkarzinombildung durch O-Amidoazotoluol weniger geeignet ist als die Ratte. Aus den chemisch-analytischen Voraussetzungen hat sich die Wahl des Kaninchens als Versuchstier ergeben. Die Substanz, die den Tieren einverleibt wurde, war *O-Amidoazotoluol = O-Toluolazo-O-Toluidin:*



Es wurde eine 5%ige ölige Lösung hergestellt, wobei als Solvens Olivenöl verwendet wurde. Die Herstellung der Lösung bereitete einige Schwierigkeit, da die Substanz sich nur schwer und auch unter Erwärmung nicht ganz vollkommen löste.

Für die Untersuchungen wurden vier Kaninchen verwendet (K 36, K 46, K 47 und K 48); die Tiere K 36 und K 46 erhielten die Lösung per os, und zwar mit der Schlundsonde, während bei K 47 und K 48 die subkutane Injektion zur Anwendung kam. Bei den beiden letzteren Tieren wurde für die letzte Untersuchung (24. März bzw. 14. März 1941) die Verfütterung mit der Schlundsonde durchgeführt, um feststellen zu können, ob als Folge des Wechsels in der Art und Weise der Zufuhr eine Aenderung der Reaktion eintrete. Auf das Resultat dieses Versuches soll später näher eingegangen werden. Bei der Dosierung mußte man der Tatsache Rechnung tragen, daß das Gewicht der für die Arbeit gewählten Versuchstiere ein Vielfaches desjenigen einer Ratte beträgt. *Furukawa* gibt folgende Versuchsanordnung an: bei der weißen

Ratte (95–145 g Körpergewicht) wird mit 0,1 ccm einer 5%igen öligen Lösung begonnen und die Menge langsam bis zu 1,0 ccm pro Injektion gesteigert. Wenn man das Durchschnittsgewicht einer Ratte mit 100 g annimmt, so ergibt sich daraus ein Injektionsmengenwert von 1,0 ccm/kg Körpergewicht. Davon ausgehend wurde mit einer Anfangsdosis von 1,0 ccm/kg Körpergewicht begonnen und die Menge bei den allwöchentlichen Applikationen um je 1 ccm/kg gesteigert bis zu einem Maximum von 10 ccm/kg, das nie überschritten wurde. Eine Uebersicht über Datum, jeweiliges Körpergewicht und entsprechende Applikationsmenge ergeben die folgenden Tabellen:

Datum	K 36 per os Gewicht	Menge	Datum	K 46 per os Gewicht	Menge
1940			1940		
19. 11.	4380 g	4,5 ccm	19. 11.	2840 g	3,0 ccm
30. 11.	4170 g	13,5 ccm	30. 11.	3040 g	9,0 ccm
13. 12.	4350 g	18,0 ccm	13. 12.	3430 g	13,5 ccm
20. 12.	4480 g	22,5 ccm	20. 12.	3450 g	17,5 ccm
27. 12.	4470 g	28,0 ccm	27. 12.	3540 g	20,0 ccm
1941			1941		
4. 1.	4500 g	31,5 ccm	4. 1.	3710 g	26,0 ccm
11. 1.	4480 g	36,0 ccm	7. 1.	gestorben	
28. 1.	4810 g	40,0 ccm			
25. 2.	5220 g	52,0 ccm			
7. 3.	5050 g	50,5 ccm			
15. 3.	4860 g	48,5 ccm			
20. 3.	4950 g	50,0 ccm			
23. 3.	gestorben				

Datum	K 47 subkutan Gewicht	Menge	Datum	K 48 subkutan Gewicht	Menge
1940			1940		
15. 11.	2620 g	1,0 ccm	21. 11.	2450 g	2,5 ccm
21. 11.	2730 g	2,5 ccm	30. 11.	2510 g	7,5 ccm
13. 12.	3320 g	13,0 ccm	13. 12.	2930 g	12,0 ccm
20. 12.	3300 g	16,5 ccm	20. 12.	3030 g	15,0 ccm
27. 12.	3340 g	20,0 ccm	27. 12.	3040 g	18,0 ccm
1941			1941		
4. 1.	3270 g	23,0 ccm	4. 1.	3050 g	21,5 ccm
11. 1.	3440 g	27,5 ccm	11. 1.	2990 g	24,0 ccm
28. 1.	3600 g	28,0 ccm	28. 1.	3380 g	26,0 ccm
25. 2.	3950 g	39,5 ccm	25. 2.	3650 g	36,5 ccm
5. 3.	3900 g	39,0 ccm	6. 3.	3660 g	36,5 ccm
11. 3.	3830 g	38,5 ccm	14. 3.	3530 g	35,5 ccm
18. 3.	3700 g	37,0 ccm	(Letzte	Applikation:	per os!)
24. 3.	3830 g	38,5 ccm	15. 3.	gestorben	
(Letzte	Applikation:	per os!)			
25. 3.	gestorben				

Wie aus den Daten der Tabellen hervorgeht, wurden die Injektionen und die peroralen Gaben nicht in regelmäßigen, siebentägigen Intervallen durchgeführt, was durch äußere Umstände bedingt war, da Schwierigkeiten in der Beschaffung des Olivenöls und der Substanz bestanden. Bei der Diskussion soll dieser Tatsache Rechnung getragen werden.

Um den Einfluß des O-Aminoazotoluols auf die Leberfunktion fortlaufend kontrollieren zu können, wurden in bestimmten Abständen die Werte von Cholesterin, Bilirubin und Gallensäure bestimmt. Da die Bilirubinresultate keine nennenswerten Aenderungen aufzuweisen hatten, wurde darauf verzichtet, sie vom 28. Januar 1941 an weiterhin zu bestimmen. Mitunter wurde auch der Reststickstoff der Bestimmung unterworfen; die numerischen Werte waren normal:

K 36		K 46		K 47		K 48	
Datum	Rest-N. mg%	Datum	Rest-N. mg%	Datum	Rest-N. mg%	Datum	Rest-N. mg%
1940		1940		1940		1940	
2. 12.	26,3	18. 11.	25,2	14. 11.	23,2	2. 12.	26,2
27. 12.	27,8	22. 11.	24,0	20. 11.	26,0	27. 12.	24,2
		2. 12.	22,6	2. 12.	31,5		
		27. 12.	28,2	27. 12.	23,2		
1941		1941		1941		1941	
28. 1.	28,4			28. 1.	22,1	28. 1.	22,7
				24. 3.	25,0		

Des weiteren wurden die Takata- und die Bendienreaktion ausgeführt; beide Reaktionen fielen stets negativ aus. Außerdem wurden die Werte von Hämoglobin, Erythro- und Leukozyten bestimmt. Die Resultate dieser Untersuchungen sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt:

Datum	Gewicht g	Cholesterin mg%	Bilirubin mg%	Gallensäure mg%	Hämoglobin %	Erythrozyten Mill.	Färbeindex	Leukozyten
				K 36				
1940								
13. 11.	4420	21,99	0,12	—	63	4,720	0,72	9375
20. 11.	4380	17,09	0,19	0,07	68	4,210	0,81	—
2. 12.	4170	64,19	—	0,68	60	4,040	0,74	7075
27. 12.	4470	55,76	0,07	1,72	72	5,150	0,70	5000
1941								
28. 1.	4810	51,01	0,07	—	80	7,064	0,57	5800
7. 3.	5050	74,00	—	1,40	71	4,992	0,70	7600
20. 3.	4950	76,39	—	1,36	71	4,448	0,82	5800
				K 46				
1940								
18. 11.	2840	21,99	0,12	0,04	83	6,270	0,67	4700
22. 11.	2980	67,91	0,19	0,07	52	5,020	0,52	7575
2. 12.	3040	66,98	—	—	64	5,510	0,58	4975
27. 12.	3540	55,76	—	0,41	64	6,100	0,52	—

Datum	Gewicht g	Cholesterin mg%	Bilirubin mg%	Gallensäure mg%	Hämoglobin %	Erythrozyten Mill.	Färbeindex	Leukozyten
				K 47				
1940								
14. 11.	2620	55,33	0,19	0,54	56	4,650	0,60	5475
20. 11.	2730	63,32	0,28	0,82	62	4,080	0,77	5225
2. 12.	2860	55,81	—	—	63	3,710	0,99	8325
27. 12.	3340	103,30	0,21	0,80	50	5,040	0,50	3080
1941								
28. 1.	3600	51,01	0,14	0,34	76	6,656	0,57	7400
5. 3.	3900	110,00	—	1,30	83	5,472	0,75	9200
18. 3.	3700	—	—	—	71	4,736	0,76	7900
24. 3.	3830	76,40	—	1,95	67	4,736	0,71	6700
				K 48				
1940								
12. 11.	2450	26,90	0,12	—	85	5,940	0,72	4200
2. 12.	2510	31,86		0,54	68	5,340	0,64	6200
27. 12.	3040	90,00	0,17	1,67	70	6,430	0,54	8350
1941								
28. 1.	3380	52,60	0,08	0,30	70	6,736	0,52	5500
6. 3.	3660	87,00	—	1,30	95	6,336	0,76	9800

Der Vollständigkeit halber seien noch in Kürze die Methoden angeführt, welche bei der Bestimmung der Cholesterin-, Bilirubin- und Gallensäurewerte angewandt wurden:

Cholesterin (Bull. Soc. Chim. biol. (Fr.) **21**, 537 [1939]): In einem Erlenmeyerkolben werden 0,5 ccm Serum + 5 ccm Aetheralkohol im Wasserbad während 1 Minute erhitzt. Filtrieren in eine Porzellanschale und dreimaliges Spülen des Kölbchens mit Aetheralkohol. Eindampfen des Filtrates über dem Wasserbad bis zur Tröckne. Aufnehmen des Trockenrückstandes mit Chloroform und durch Watte in einen 10 ccm-Meßkolben filtrieren. Auffüllen bis 5 ccm. Zugabe von 2 ccm eines Gemisches von 10 ccm Essigsäureanhydrid + 0,5 ccm Schwefelsäure. 5 Minuten im Dunkeln stehen lassen. Messung im Pulfrichschen Stufenphotometer.

Bilirubin (Biochem. Z. **297**, 1/2, 81 [1928]): In zwei Erlenmeyerkölbchen gibt man je einen ccm Serum + 2 ccm Coffeinum natrio-benzoicum. In das eine der Kölbchen fügt man 0,5 ccm Wasser, in das andere 0,5 ccm Diazolösung (5 ccm Sulfanilsäure + 4 Tropfen Natriumnitrit 0,5%) zu. Stehenlassen der Lösungen im Dunkeln während 10 Minuten. Zugabe von 1,5 ccm Seignettesalzlösung in jedes der Kölbchen und Ablesung im Stufenphotometer.

Gallensäure (Schweiz. med. Wschr. **1940**, 23): In ein für 20 ccm geeichtes Erlenmeyerkölbchen gibt man 2 ccm Serum + 1 ccm Bariumhydroxyd + 10 ccm Alkohol. Erhitzen dieses Gemisches im Wasserbad während 1 Minute. Auffüllen des Erlenmeyerkölbchens bis zur Marke (die Lösung muß dabei abgekühlt sein). Filtration. 10 ccm Filtrat werden bis zur Tröckne eingedampft. Zugabe von 0,4 ccm Kalziumoxyd in Aethylazetat + 5 ccm Aethylazetat. Erwärmen und hierauf 5 Minuten zentrifugieren. Absaugen der Flüssigkeit und Zugabe von 5 ccm Aethylazetat. Nun erneutes Erwärmen und Zentrifugieren. Dieser Vorgang ist noch 2mal zu wiederholen. Nach dem letzten Absaugen Zugabe von 22 ccm einer Lösung von Essigsäure

in konzentrierter Schwefelsäure. 30 Minuten im Brutschrank stehen lassen bei 37°. 15 Minuten zentrifugieren. Entfernung der Luft aus der Flüssigkeit mittels Exsikkator. Messung mit dem Nephelometer.

Da die Blutzuckerwerte ein Spiegel des Funktionszustandes der Leber sind, wurden auch diese bestimmt, und zwar wurden Serienbestimmungen ausgeführt. Die erste Bestimmung erfolgte vor der Applikation der Lösung (Ausnahme: K 36 Versuch vom 19. November 1940). Die weiteren Analysen folgten zuerst in kürzeren, dann in größeren Intervallen. Bei den Versuchstieren K 47 und K 48 wurde bei den letzten Versuchen insofern von der Norm abgegangen, indem statt der subkutanen Injektion die Schlundsondenverfütterung durchgeführt wurde. Beide Tiere gingen in der folgenden Nacht ein. Bei K 47 konnte außerdem beobachtet werden, wie ca. 7 bis 8 Std. nach der Eingabe der Lösung die Atmung Kußmaulschen Charakter annahm. Das Tier zeigte außerdem die sonderbare Erscheinung, daß es bei einer Berührung des Körpers, insbesondere aber bei einer solchen des Kopfes, mit krampfartigen, nach rechts drehenden Bewegungen desselben reagierte. Die Resultate, die aus den folgenden Tabellen ersichtlich sind, sollen später besprochen werden.

Für die Durchführung der Bestimmungen wurde die *Hagedorn-Jensensche* Methode angewandt (Rona: Praktikum d. physiolog. Chemie, **1929**, 2. Teil, S. 205).

K 36

19. November 1940

Verabreichung von 4,5 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol per os

		mg%
	vor Verabreichung der Lösung	—
00 h. 05	nach Verabreichung der Lösung	174
00 h. 40	nach Verabreichung der Lösung	189
01 h. 10	nach Verabreichung der Lösung	167
01 h. 40	nach Verabreichung der Lösung	155
02 h. 08	nach Verabreichung der Lösung	155
02 h. 35	nach Verabreichung der Lösung	142
03 h. 10	nach Verabreichung der Lösung	122
03 h. 40	nach Verabreichung der Lösung	103

27. Dezember 1940

Verabreichung von 28 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol per os

	vor Verabreichung der Lösung	60
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	251
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	235
00 h. 52	nach Verabreichung der Lösung	221
01 h. 22	nach Verabreichung der Lösung	237
01 h. 54	nach Verabreichung der Lösung	213
02 h. 24	nach Verabreichung der Lösung	58
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	43
05 h. 09	nach Verabreichung der Lösung	111

7. März 1941

Verabreichung von 50 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol per os

		mg%
	vor Verabreichung der Lösung	152
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	227

00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	237
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	207
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	193
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	225
06 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	156

20. März 1941

Verabreichung von 50 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol per os

	vor Verabreichung der Lösung	119
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	219
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	218
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	241
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	222
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	267
06 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	165

K 47

11. März 1941

Verabreichung von 38,5 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol s. c.

	vor Verabreichung der Lösung	107
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	112
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	115
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	120
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	120
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	123
06 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	123

24. März 1941

Verabreichung von 40 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol s. c.

	vor Verabreichung der Lösung	108
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	187
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	206
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	174
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	199
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	227
07 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	276
08 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	294

K 48

21. November 1940

Verabreichung von 2,5 ccm 5%ige ölige Lösung O-Amidoazotoluol subkutan

		mg%
	vor Verabreichung der Lösung	90
00 h. 11	nach Verabreichung der Lösung	117
00 h. 21	nach Verabreichung der Lösung	128
00 h. 31	nach Verabreichung der Lösung	122
00 h. 56	nach Verabreichung der Lösung	134
01 h. 41	nach Verabreichung der Lösung	123

02 h. 11	nach Verabreichung der Lösung	104
03 h. 11	nach Verabreichung der Lösung	93
04 h. 11	nach Verabreichung der Lösung	84

6. März 1941
Verabreichung von 36,5 ccm 5%ige ölige Lösung
O-Aminoazotoluol subkutan

	vor Verabreichung der Lösung	103
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	120
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	128
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	120
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	104
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	107
06 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	113

14. März 1941
Verabreichung von 35,5 ccm 5%ige ölige Lösung
O-Amidoazotoluol per os.

	vor Verabreichung der Lösung	97
00 h. 15	nach Verabreichung der Lösung	132
00 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	121
01 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	110
02 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	104
03 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	135
06 h. 00	nach Verabreichung der Lösung	219
08 h. 30	nach Verabreichung der Lösung	224

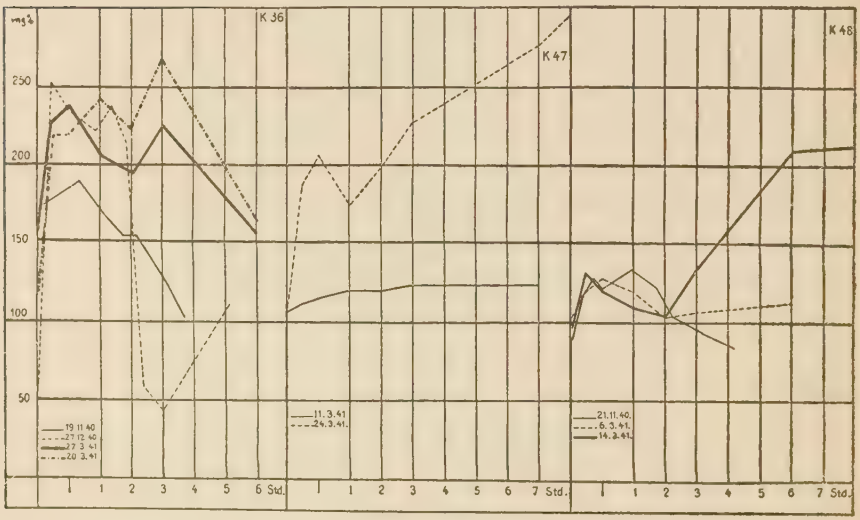


Abb. 1.

Um den in den chemisch-analytischen Werten und in den Resultaten der Hämoglobin- und Erythrozytenbestimmungen manifest werdenden Prozeß,

hervorgerufen durch O-Amidoazotoluol, wenigstens im Endstadium, d. h. im Moment des Todes, mit dem anatomischen Substrat vergleichen zu können, wurden die Tiere seziert.

Im Depot- wie im Organfett konnten kleinere Bezirke beobachtet werden, die partiell öltropfenartigen Charakter hatten, welche eine von der Norm abweichende Farbe aufwiesen. Sie entsprach annähernd derjenigen der Lösung, die als rot mit leicht brauner Tönung zu bezeichnen ist. Man muß annehmen, daß die Lösung nach der Resorption im Darm zunächst in die Leber gelangte, welche das Fett nicht mehr festhalten und die Substanz nicht mehr entgiften konnte, so daß die Lösung als Ganzes das Organ passierte, um ins Depot-, bzw. Organfett zu gelangen.

Die Leber ist diffus vergrößert. An der Oberfläche sind keine knotigen Bildungen zu sehen. Die Farbe zeigt ebenfalls eine Veränderung im Sinne einer gelbbraunen Verfärbung, welche auch auf dem frischen Schnitt durch das Organ besonders unter der Glissonschen Kapsel beobachtet werden kann. Die Konsistenz ist etwas herabgesetzt und das Gewebe zeigt eine vermehrte Brüchigkeit.

Leber, Niere und Lunge sind pathologisch-histologisch untersucht worden, welche Untersuchung in verdankenswerter Weise vom pathologisch-anatomischen Institut Basel durchgeführt worden ist und die folgenden Befunde ergeben hat:

K 36. Leber: Die Zentralgefäße und die darum liegenden Kapillaren sind prall gefüllt mit Erythrozyten. Stellenweise sind in den zentralen Partien die Leberzellbalken etwas verschmälert. Es besteht eine zentrale, vor allem feintropfige Verfettung. Nekrosen finden sich keine. Die kollagenen und argyrophilen Fasern sind nicht vermehrt. Es sind keine Lochkerne nachweisbar. *Niere:* Die Epithelien der oberen Abschnitte der Harnkanälchen sind gequollen. In der Färbung mit Hämalaun-Eosin erscheinen sie körnig. Vereinzelt finden sich ganz geringe, feintropfige Verfettungen der Epithelien. Die Lumina erscheinen hier durchwegs stark eingeengt. In den Nierenarterien und -arteriolen sind keine sudanophilen Massen sichtbar. Es sind keinerlei entzündliche Veränderungen nachweisbar. *Lunge:* Die Bronchien zeigen häufig desquamierte Epithelien. Sie sind angefüllt mit reichlich Leukozyten enthaltendem Zelldetritus. Die Wandungen sind durchsetzt mit vereinzelten polymorphkernigen Leukozyten. An verschiedenen Stellen ist das Lungengewebe luftleer. Die Alveolen sind angefüllt mit polymorphkernigen Leukozyten. Daneben finden sich auch vereinzelte Erythrozyten. An anderen Stellen wiederum sind hier und da desquamierte Alveolarepithelien nachweisbar. In den Gefäßen finden sich mit Sudan anfärbbare Massen.

Diagnose: Stauung mit geringgradiger, zentraler Stauungsatrophie der Leber und geringer, feintropfiger Verfettung derselben. Geringe, feintropfige Verfettung und trübe Schwellung der Niere. Bronchopneumonie.

Diskussion der Resultate

1. *Gewichtskurven.* Vergleicht man die Gewichtslinien der Tiere K 36, K 47 und K 48, so fällt auf, daß sie nahezu gleich verlaufen (s. Fig. 2, S. 14). Zunächst macht sich eine ziemlich starke Gewichtszunahme bemerkbar:

K 36: 30. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +360 g
K 47: 19. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +700 g
K 48: 21. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +480 g

Es folgt eine Periode des Stillstandes, welche ungefähr vier Wochen dauert. In dieser Zeit konnte die Lösung in regelmäßigem, siebentägigem Zyklus gegeben werden. Während dieser Zeit treten wohl kleinere Schwankungen auf, die aber unbedeutend sind (K 36 und K 47). Sobald die Behandlung sistiert werden muß, setzt eine Gewichtszunahme ein, die sehr beträchtlich ist, wenn man sie in Beziehung zum Körpergewicht setzt:

K 36: 11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +730 g
K 47: 11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +510 g
K 48: 11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +660 g

Abb. 2.

Berechnet man die Prozentzahlen der Gewichtszunahmen für die beiden Anstiege als Ausdruck der Relation: Gewichtszunahme: Körpergewicht, so ergibt sich:

K 36: 30. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 + 8,2%
11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +16,3%
K 47: 19. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +21,6%
11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +14,8%
K 48: 21. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +19,6%
11. Jan. 1941 bis 25. Febr. 1941 +22,1%

Mit dem Moment, da die Zufuhr der Substanz wieder einsetzt, fällt jedoch das Gewicht ab, wenn auch nicht in dem Maße, wie die Zunahme erfolgt ist:

K 36: 25. Febr. 1941 bis 15. März 1941 —360 g = —6,9%
K 47: 25. Febr. 1941 bis 18. März 1941 —250 g = —6,3%
K 48: 25. Febr. 1941 bis 14. März 1941 —120 g = —3,3%

K 46 macht von diesem Verhalten eine Ausnahme, indem nämlich das Gewicht ständig zunimmt, also keine Beeinflussung durch O-Amidoazotoluol zeigt (s. nebenstehende Fig. 2):

19. Nov. 1940 bis 13. Dez. 1940 +590 g = +20,8%
13. Dez. 1940 bis 4. Jan. 1941 +280 g = + 8,2%

Immerhin fällt auch hier auf, daß in ungefähr gleichen Intervallen die Gewichtszunahme während des zweiten absolut um etwa die Hälfte und prozentual um das zweieinhalbfache zurückgegangen ist. Wenngleich die Gewichtskurve nicht in den Betrachtungskreis gezogen werden kann, so ist sie doch der Vollständigkeit halber angeführt.

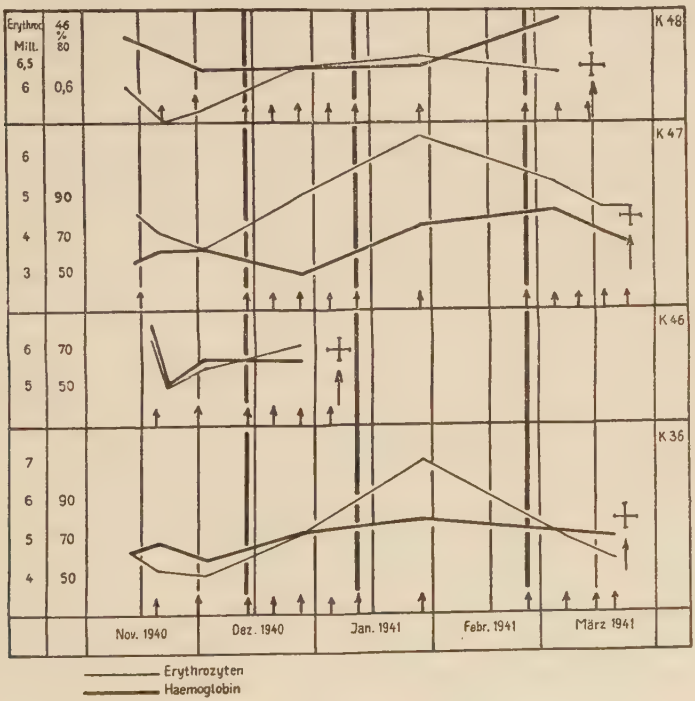


Abb. 3.

Sucht man die Ursache der Reaktion des Organismus auf die Zufuhr von O-Amidoazotoluol bezüglich des Körpergewichtes zu ergründen, so ergeben sich folgende Möglichkeiten: Die ölige Lösung gelangt in den Darm und wird da resorbiert und der Leber zugeführt, der die Aufgabe zukommt, die auf-

genommenen Nährstoffe zu assimilieren. Durch die Einwirkung der Substanz kommt es zu einer Schädigung der Leberfunktionen, so daß die Assimilation der aufgenommenen Nährstoffe nicht vor sich gehen kann. Es müßte in diesem Falle also eine, wenn auch in diesem Versuchsstadium nur temporäre, reparable Störung im Ablauf der Leberfunktion angenommen werden, denn, sobald die Zufuhr unterbrochen wird, nehmen die Tiere an Körpergewicht zu, und zwar ist diese Gewichtszunahme groß.

Anderseits könnte, während die Resorption der Lösung im Darm stattfindet, durch diese eine Reizung der Darmschleimhaut auftreten, welche enterokolitischen Charakter haben müßte, so daß auf diese Art und Weise die Ausnützung der Nahrung unterbrochen würde. Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß während der Zeit nie Beobachtungen gemacht wurden, die einem solchen Krankheitsbilde entsprechen. Als weiterer Punkt, der dieser Theorie widerspricht, ist zu nennen, daß der Gewichtsanstieg sofort nach dem Aussetzen der Behandlung auftrat, was bei einer Enterokolitis nicht der Fall sein könnte, da der Krankheitsprozeß zuerst zur Abheilung kommen müßte, bevor die normale Darmfunktion wieder einsetzen könnte.

Ferner könnte man annehmen, daß das Oel als Lösungsmittel der Substanz einen diarrhoischen Effekt erzielte, wodurch wieder eine Hemmung der Resorption eintreten würde, ohne daß es dabei zu krankhaften Erscheinungen kommen müßte. Auch in dieser Hinsicht konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden, denn der Stuhl war immer hart und gut geformt.

Somit muß doch eine intrahepatische, in diesem Versuchsstadium reversible Assimilationsstörung in der Leber angenommen werden.

2. *Blutbildkurven.* Wie beim Gewichtsverlauf ist bei den Blutbildkurven eine gewisse Analogie im Verlauf bei allen drei Tieren K 36, K 47 und K 48 auffällig. Dies trifft besonders bei der Erythrozytenkurve zu, wo zunächst ein Abfall der Werte konstatiert werden kann (s. Fig. 3, S. 15):

K 36: 13. Nov. bis 2. Dez. 1940 —0,680 Mill. = —14,4%
K 47: 14. Nov. bis 2. Dez. 1940 —0,940 Mill. = —20,2%
K 48: 12. Nov. bis 2. Dez. 1940 —0,600 Mill. = —10,1%

Hierauf folgt der Anstieg, der mit dem Beginn der regelmäßigen Behandlung mit O-Amidoazotoluol zusammenfällt und etwas länger als diese dauert.

K 36: 2. Dez. 1940 bis 28. Jan. 1941 +3,024 Mill. = +74,8%
K 47: 2. Dez. 1940 bis 28. Jan. 1941 +2,946 Mill. = +79,4%
K 48: 2. Dez. 1940 bis 28. Jan. 1941 +1,396 Mill. = +26,1%

Ende Januar 1941, also mit dem Ausfall der regelmäßigen Behandlung zusammenfallend, beginnen die Erythrozytenwerte wiederum abzufallen; diese Abnahme hält so lange an, bis daß die Zufuhr erneut einsetzt, was am deutlichsten bei K 47 zum Ausdruck kommt (Werte vom 18. und 24. 3. 41.).

K 36: 28. Jan. bis 20. März 1941 —2,616 Mill. = —37,8%
K 47: 28. Jan. bis 24. März 1941 —1,920 Mill. = —28,8%
K 48: 28. Jan. bis 14. März 1941 —0,400 Mill. = — 6,3%

Obschon K 46 in einem frühen Stadium des Versuches gestorben ist, so kann doch die Behauptung aufgestellt werden, daß die Erythrozytenlinie, soweit sie geführt werden konnte, dem Anfangsteil derjenigen von K 36 und K 47 entspricht. Der Anstieg setzt etwas früher ein als bei den anderen Tieren, was vielleicht als ein leichteres Ansprechen dieses Organismus auf die Substanz gedeutet werden kann.

18. Nov. bis 22. Nov. 1940 —1,250 Mill. = —19,9%
22. Nov. bis 27. Dez. 1940 +1,080 Mill. = +21,5%

Das Tier K 48 zeigt eine auffallend geringe Reaktion, welche sowohl die Abnahme wie auch den Anstieg betrifft.

Augenfällig ist die Tatsache, daß der Abfall eigentlich nach der ersten Applikation einsetzt. Sobald aber die regelmäßige Einverleibung beginnt, steigen sie an und erreichen dabei Werte, welche man als Polyglobulie bezeichnen muß. Es muß also eine Hemmung der Erythrolyse eintreten. Nach *Kaufmann* ist der Abbau der roten Blutkörperchen eine Funktion der Milz und der Leber. Die Milz zeigte aber bei den Sektionen der Versuchstiere keine Vergrößerung und auch keine anderen Veränderungen, was nach *Nägeli* für die Polyglobulie nicht erforderlich ist. Daraus ergibt sich die Annahme, daß die Störung in der Leber angreifen muß.

Wie Giftstoffe bei einmaliger Zufuhr als Reiz, bei dauernder Zufuhr aber toxisch wirken, so kann auch in diesem Falle die einmalige Applikation des O-Amidoazotoluol eine Steigerung der Erythrozytenzerstörung in der Leber verursachen, während eine Dauerwirkung zu einer Hemmung oder Aufhebung dieser Funktion führt.

Die Hämoglobinkurven verlaufen nahezu parallel denen der roten Blutkörperchen. Einzig bei K 47 sind die Werte etwas niedrig im Verhältnis zu den Erythrozyten.

Bei einem Vergleich der Kurven der roten Blutkörperchen und des Bilirubins (s. später) ist die Diskrepanz derselben auffällig. *Schittenhelm* gibt an, daß die Erythrophagozytose in der Leber durch die Kupfferschen Sternzellen geschieht, welche ja nach *Aschoff* die Hauptstelle der Umwandlung von Hämoglobin und dessen Abbauprodukten in Gallenfarbstoff (Bilirubin) sind. Somit stehen also der Untergang der roten Blutzellen und die Bildung von Bilirubin in einem direkten Verhältnis zueinander. Die Bilirubinwerte schwanken aber bei den Resultaten dieser Arbeit nur um ein ganz geringes (0,1–0,2 mg%), wenn man dazu die Verminderung der Erythrozyten in Beziehung setzt.

3. *Cholesterin- und Bilirubinkurven.* K 36 zeigt gleich zu Beginn des Versuches nach der Verfütterung von 4,5 ccm der 5%igen öligen Lösung der Substanz am 19. November 1940 einen rapiden Anstieg des Cholesterinwertes, der als Wirkung der ersten Applikation gedeutet werden muß. Nach der zweiten Verfütterung tritt ein leichtes Absinken des Wertes ein, welches,

durch die weiteren Applikationen unbeeinflußt, anhält, bis die Verfütterung aussetzt. Am 28. Januar 1941 werden nochmals 40,0 ccm zugeführt, worauf wieder ein Anstieg sich einstellt, der aber nur sehr gering ist und durch die am 25. Februar 1941 wieder einsetzende Zufuhr nicht beeinflußt wird.

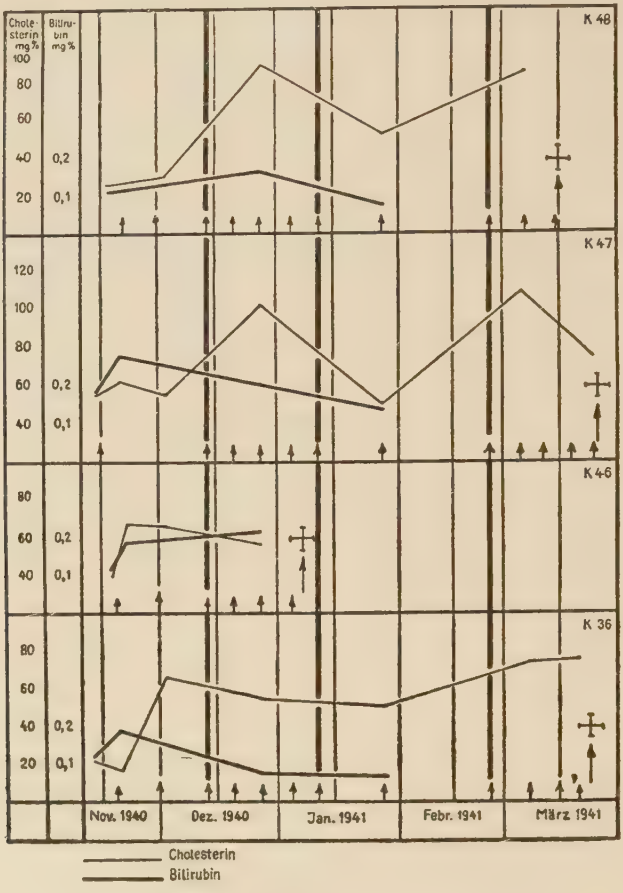


Abb. 4.

Bei K 47 folgt der ersten Injektion zunächst ein Abfall um ca. 8 mg%, welcher Wert aber noch innerhalb der Fehlerbreite der Bestimmungen liegt. Erst nach dem 2. Dezember 1940 erfolgt dann der Anstieg, der am 27. Dez. 1940 seinen Höhepunkt erreicht und, unbeeinflußt durch die weiteren Injektionen, einem Abfall bis etwas unter den Ausgangswert weicht. Wie bei K 36, folgt am 28. Januar 1941 nach der Applikation, die 17 Tage nach der vorangegangenen erfolgt ist, ein neuer Anstieg, der das Maximum am 5. März

1941 erreicht. Unter der regelmäßigen Zufuhr der Substanz tritt wiederum ein Absinken der Werte ein.

K 48 zeigt die Reaktion erst nach der zweiten Injektion, welche dem Tiere 7,5 ccm zuführte, während bei der ersten die Dosis nur 2,5 ccm betrug. Das Verhalten ist dem von K 47 entsprechend, wenn auch der erste Anstieg etwas größer, der Abfall kleiner war als bei K 47.

Wie schon früher darauf hingewiesen wurde, zeigen die Bilirubinwerte nur ganz geringe Schwankungen, die innerhalb der Werte von 0–0,2 mg% liegen.

Während die beiden Tiere, denen die Lösung verfüttert wurde, sofort mit einem Anstieg der Cholesterinwerte reagierten, verstrich bei jenen, die die Substanz parenteral zugeführt erhielten, einige Zeit, bevor die Reaktion manifest wurde. Ebenso augenfällig wie der rasche Anstieg, bzw. die Verzögerung zu Beginn des Versuches, ist das geringe Absinken der Cholesterinwerte bei K 36, während bei K 47 und K 48 nach Erreichen des Höhepunktes ein sofortiges Absinken sich einstellte. Dies ist wohl durch die raschere Resorption im Darm bedingt. Im ganzen zeigt sich die Tendenz zu einer Erhöhung der Cholesterinwerte.

Die Vermehrung des Cholesterins als Folge der Behandlung mit 5%iger öliger Lösung O-Amidoazotoluol muß so aufgefaßt werden, daß zu Beginn das Lösungsmittel die Steigerung verursacht, wie das aus der Theorie von *Roger* und *Binet* hervorgeht.

Diese Autoren haben gefunden, daß das Cholesterin sich im Organismus aus der Oleinsäure synthetisiert, indem aus der letzteren zunächst das Squalen gebildet wird, wie dies aus den folgenden Formeln abgeleitet werden kann:

$$\underset{\text{Oleinsäure}}{5\ C_{18}H_{34}O_2} = \underset{\text{Squalen}}{3\ C_{30}H_{50}} + 10\ H_2O$$

$$C_{30}H_{50} + 9\ O = \underset{\text{Cholesterin}}{C_{27}H_{46}O} + 3\ CO_2 + 2\ H_2O$$

Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht das Oel der Lösung die Wirkung auslöst, wie sie die Kurve zum Ausdruck bringt. Die primäre Steigerung der Cholesterinwerte, wie auch die vom 28. Januar 1941 muß so erklärt werden, während das Absinken, bzw. das Stationärbleiben derselben während der Behandlungsperioden als eine Wirkung der Substanz zu bezeichnen ist. Es kann jedoch nicht gesagt werden, wo sie eingreift, obschon die Bildung des Squalens verhindert wird, oder ob sie erst später bei der Bildung des Cholesterins aus Squalen hemmend wirkt. Auch hier muß es sich um einen reversiblen Vorgang handeln, denn nach dem Aussetzen der Behandlung tritt die Reaktionsfähigkeit der Leber wieder auf.

4. *Gallensäurewerte.* Die Werte der Gallensäure zeigen einen Anstieg, der sozusagen gleichmäßig ist. Es ist dies auch nicht verwunderlich, da sich doch die Gallensäuren aus dem Cholesterin ableiten, und dieses ja ebenfalls die

Tendenz zur Steigerung der Werte während der Behandlung zeigt. Auffallend ist jedoch, daß die Gallensäurewerte relativ viel größeren Steigerungen unterliegen als das Cholesterin. Wie dies jedoch zu erklären ist, ist nicht bekannt.

5. *Blutzuckerversuche.* Da, wie schon früher bemerkt wurde, die Leberfunktion bzw. deren pathologische Veränderung sich auch im Ablauf der Blutzuckerkurve widerspiegelt, wurden Serienbestimmungen nach Belastung mit O-Amidoazotoluol durchgeführt, welche nun besprochen werden sollen:

K 36 (s. Tab. S. 12): Der erste Versuch wurde am 19. November 1940 bei einer Belastung mit 4,5 ccm Lösung durchgeführt. Es fehlt hier die Bestimmung vor der Verabreichung. Schon 5 Minuten nach der Zufuhr beträgt der Blutzuckerwert 174 mg% und steigt bis zur 40. Minute auf 189 mg%. Im weiteren Verlauf des Versuches sinken die Werte zur Norm ab, welche 03 h. 40 nach Beginn erreicht wird.

Beim zweiten Versuch vom 27. Dezember 1940 wird die Belastung mit 28 ccm Lösung untersucht. Das Tier reagiert mit einer stärkeren Hyperglykämie, deren Maximalwert nach 15 Minuten bei 251 mg% erreicht wird. Drei Stunden nach Beginn des Versuches wird der Blutzuckerwert hypoglykämisch. Der Normalwert wird 05 h. 09 nach Versuchsbeginn erreicht.

Am 7. März 1941 werden dem Tier 50 ccm verfüttert. Bei einem Ausgangswert von 152 mg% wird das Maximum nach 30 Minuten bei 237 mg% erreicht. Die Kurve sinkt nun bis zur 2. Stunde ab, um nochmals eine zweite Zacke zu bilden. Der Ausgangswert wird nach 06 h. 00 erreicht.

Beim letzten Experiment vom 20. März 1941 wurde nochmals die gleiche Dosis von 50 ccm angewandt. Nach einer Stunde wird ein erster Höhepunkt erreicht (241 mg%). Während der 2. Stunde macht sich ein Abstieg der Kurve bemerkbar, der in der 3. Stunde in einen neuen Anstieg übergeht, der den 1. Maximalwert übersteigt und den Kulminationspunkt bei 267 mg% erreicht. Nach 06 h. 00 ist der Ausgangspunkt noch nicht erreicht.

Das Tier ist am 23. März 1941 gestorben.

K 47 (s. Tab. S. 12): Die erste Serienbestimmung wurde am 11. März 1941 nach subkutaner Injektion von 38,5 ccm Lösung durchgeführt. Es ergibt sich ein leichter Anstieg im Verlauf von 6 Stunden um 16 mg%. Wenn man den Ausgangswert von 107 mg% in Betracht zieht, so muß man das Verhalten als reaktionslos bezeichnen.

Nachdem bis zum 24. März 1941 die Substanz immer subkutan injiziert worden war, wurde nun von diesem Vorgehen abgewichen, indem nun die Lösung durch die Schlundsonde zugeführt wurde. Es erfolgte ein rascher Anstieg wie bei K 36 innert der ersten 30 Minuten bis zu 206 mg%, worauf der Wert bis zum Ende der 1. Stunde auf 174 mg% absank. Von diesem Momente an stieg der Blutzucker ständig an. Nach 8 Stunden erreichte die Kurve 294 mg%. Nach 7 Stunden zeigte sich eine Veränderung der Atmung im Sinne des von *Kußmaul* beschriebenen Typus. Im gleichen Zeitpunkt trat noch eine andere auffallende Erscheinung ein: sobald man das Tier, insbesondere seinen Rücken oder Kopf berührte, traten ruckartige, nach rechts gerichtete, drehende Bewegungen des Kopfes auf, die krampfartigen Charakter hatten. Das Tier starb in der Nacht.

K 48 (s. Tab. S. 12): Der Versuch vom 21. November 1940 bei einer Belastung mit 2,5 ccm ergibt einen ähnlichen Verlauf wie der erste Versuch bei K 36.

Der zweite Versuch bei einer Injektion von 36,5 ccm zeigt einen Verlauf der Kurve, der etwa dem von K 47 vom 11. März 1941 entspricht, indem nämlich nur geringe

Schwankungen auftreten. Die maximale Differenz zwischen Ausgangspunkt und Maximum beträgt 25 mg%, wobei der erstere bei 103 mg% liegt.

Ebenso wie bei K 47 wurde beim letzten Experiment von der bisherigen Behandlungsweise abgegangen und die Lösung ebenfalls per os zugeführt. Der Anfangswert betrug 97 mg%. In den ersten 15 Minuten erfolgte eine Zunahme bis 132 mg%; die folgenden 95 Minuten bringen einen Abfall bis zum Werte 104 mg%. In den nun ablaufenden 6½ Stunden steigt der Blutzucker ununterbrochen an und 08 h. 30 nach Beginn des Versuches beträgt er 224 mg%. Der Tod trat in der Nacht ein, genau wie bei K 47.

Bei K 36 ist das Auftreten der Doppelzacken in den Kurven vom 7. März und 20. März 1941 beachtenswert. Diese beiden Gipfel treten in der 1. und in der 3. Stunde auf. Beim letzten Versuch steigt der zweite Gipfel noch über den Wert des ersten. Es kann jedoch nichts über dieses Verhalten und dessen Ursache gesagt werden, da zwei so ausgefallene Resultate noch nicht die Berechtigung zu Schlußfolgerungen erlauben. Man könnte jedoch die Ueberlegung machen, daß die erste Zacke als direkte Leberwirkung aufzufassen ist, während im zweiten Gipfel der Effekt anderer Geschehen gesehen werden kann, deren Natur allerdings komplex und unbekannt ist, so daß es weiterer Untersuchungen bedarf, um diese Frage abzuklären.

Bemerkenswert ist ebenfalls die Reaktionslosigkeit der Tiere K 47 und K 48 bei Injektion der Lösung, wie dies aus den Versuchen vom 6. März 1941 (48) und vom 11. März 1941 (47) hervorgeht. Es muß sich also eine verschiedenartige Reaktion entwickeln, denn am 21. November 1940 ergab der Injektionsversuch bei K 48 noch einen ähnlichen Verlauf wie bei Verfütterung der Substanz. Es könnte dies vielleicht darin seine Erklärung finden, daß die direkte Wirkung durch Resorption der Substanz aus dem Darmtraktus eine massivere ist als die langsamere aus dem subkutanen Depot. Nur wäre dann das Verhalten von K 48 am 21. November 1940 nicht ganz erklärlich.

Auffallend ist das Verhalten der Tiere K 47 und K 48 beim Abgehen von der gewohnten Behandlung. Es tritt eine Art diabetischen Komas auf, welche den ausgeprägtesten Ausdruck bei K 47 findet, welches sein Ende im Tod des Tieres innerhalb 24 Stunden nach Beginn des Versuches hat.

Es muß hier eine Beeinflussung des Leberglykogenstoffwechsels angenommen werden. Welcher Natur aber diese Veränderung ist, kann nicht gesagt werden. Man kann sich vorstellen, daß es sich um eine Blockierung der Insulinwirkung handelt, indem sich die Substanz an jenen Stellen festsetzt, an denen das Insulin seinen Angriffspunkt hat. Es könnte aber auch eine direkte oder indirekte Beeinflussung des adrenergischen Systems durch die Substanz auftreten, welche die Zuckerausschüttung aus der Leber zur Folge hat. Eine weitere Möglichkeit der Untersuchung wäre darin gegeben, daß man dem Tier eine Kombinationsinjektion: O = Amidoazotoluollösung + Insulin verabreicht und dann untersucht, ob die Insulinwirkung noch gleicher Art ist wie die Injektion reinen Insulins.

6. *Pathologisch-histologische Untersuchung.* Die path.-histolog. Untersuchung hat außer einer geringgradigen, feintropfigen, zentralen Verfettung der Leber keine Veränderungen ergeben, wie sie von den japanischen Autoren beschrieben worden sind. In den Nieren ist ebenfalls eine feintropfige Verfettung der Zellen in den oberen Tubulusschlingen nachzuweisen, verbunden mit einer partiellen trüben Schwellung der Epithelien.

Bei den Kaninchen 36 und 47 ist außerdem eine Bronchopneumonie festgestellt worden.

Somit ergibt sich, daß die Behandlung des Kaninchens mit O-Amidoazotoluol keinerlei Veränderungen der Leber im Sinne von parenchymatösen Leberadenomen oder malignen Hepatoblastomen verursacht. Die Kürze der Versuchsdauer kann nicht als Gegenbeweis gegen diese Behauptung erbracht werden, denn bei den japanischen Arbeiten wurden schon früh pathologisch-anatomische Veränderungen festgestellt.

Zusammenfassung

1. Die Behandlung der Kaninchen mit einer 5%igen öligen Lösung O-Amidoazotoluol verursacht einen Gewichtsstillstand durch eine reversible Assimilationshemmung.

2. Unter dem Einfluß derselben Substanz kommt es zu einer Hemmung der erythrolytischen Funktion der Leber.

3. Die Bildung von Cholesterin aus der Oleinsäure auf dem Wege über Squalen wird durch O-Amidoazotoluol gehemmt.

4. Die Bilirubinwerte bleiben von der Zufuhr der Lösung unbeeinflußt.

5. Die Gallensäuren nehmen im Verlauf der Verfütterung und subkutanen Injektionen zu, ohne daß bis jetzt dafür eine genügende Erklärung gefunden werden konnte.

6. Bei subkutaner Injektion tritt nach einiger Zeit der Behandlung eine Reaktionslosigkeit bezüglich des Blutzuckers auf. Beim Wechsel von der parenteralen zur peroralen Applikation tritt ein komatöser Zustand mit terminaler Blutzuckersteigerung auf mit folgendem Tod.

7. Durch O-Amidoazotoluol wird eine Veränderung der Leberfunktion erzeugt, welche wohl im Blutchemismus zum Ausdruck kommt, nicht aber pathologisch-histologische Veränderungen am Organ verursacht.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. *A. Gigon* für Anregung zur vorstehenden Arbeit, die Ueberlassung des Materials und für sein großes, persönliches Interesse meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Furukawa: Acta med. Nagasakiensia **1**, 174 (1939). – *Kaufmann:* Lehrb. d. pathol. Anatomie **1**, 173 (1931). – *Nägeli:* Differentialdiagnose d. inn. Medizin **1937**, 46. – *Nagao:* Proc. imp. Acad. Tokyo **15**, 321 (1939). – *Roger* und *Binet:* Traité de physiol. et pathologie **3**, foie et appar. urinaire 114 (1939). – *Sasaki:* 9. Generalversamml. d. japan. med. Ges. 5. April 1934. – *Sasaki* und *Yoshida:* Virchows Arch. **295**, 175 (1934). – *Satomi:* Nagasaki Igk. Z. **1940**, 18. – *Schittenhelm:* Lehrb. d. inn. Medizin **2**, 244 f. (1934). – *Yoshida:* Proc. imp. Acad. Tokyo **8**, 464 (1932); Trans. jap. path. Soc. **22**, 193 (1932); **22**, 935 (1932).

Curriculum vitae

Am 17. Juli 1913 in Basel geboren, wuchs ich daselbst auf und genoß auch hier die Schulen. Nach Abschluß der Reifeprüfung am humanistischen Gymnasium im Jahre 1933 wandte ich mich an der Basler Universität dem Studium der Medizin zu. Nach Beendigung des 2. Studiensemesters absolvierte ich das I. Propaedeutikum, um nach Abschluß des 5. Semesters die 2. vorklinische Prüfung zu bestehen. Neben den obligatorischen nun folgenden Studien der klinischen Semester wandte ich mich auch der wissenschaftlichen Arbeit zu, wobei ich die Anleitung der HH. Prof. Heußer und P.-D. Dr. R. Bucher genießen durfte, denen ich an dieser Stelle nochmals für ihre wertvollen Ratschläge meinen herzlichen Dank aussprechen möchte. Im Frühling 1939 bestand ich die eidgenössischen Medizinalprüfungen, die ich ebenfalls an der medizinischen Fakultät der Universität Basel absolvierte.

Die vorliegende Arbeit habe ich unter der Leitung von Herrn Prof. Gigon gemacht, welchem ich für die wertvollen Ratschläge sowie für die Ueberlassung des Themas und des Literaturmaterials an dieser Stelle nochmals meinen aufrichtigen Dank aussprechen möchte.